

EMEAN ESITTÄMÄT HEXAVACIN MYYNTILUVAN VÄLIAIKAISEN KESKEYTTÄMISEN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET

JOHDANTO

Hexavac on heksavalentti rokote, joka sisältää yhdistelmänä antigeeneja, jotka ovat peräisin seuraavista mikrobeista: *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatiitti B virus, poliovirus ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b. Se on kehitetty lasten perus- ja tehosterokotukseen mainittujen virusten ja bakteerien aiheuttamia infektioita vastaan.

CHMP ja sen työryhmät (bioteknologiatyöryhmä, raketöryhmä) ovat arvioineet ja keskustelleet laajalti Hexavacin sisältämän hepatiitti B-komponentin (HepB) suhteellisen alhaisesta immunogeenisuudesta.

26. toukokuuta 2005 CHMP päätti, että on tarpeen kutsua koolle hepatiitin ad hoc -asiantuntijaryhmän kokous käsittelemään rekombinanttien hepatiitti B-rokotteiden antamasta lyhyt- ja pitkäaikaisesta tartuntasuojasta. CHMP oli huolissaan siitä, että on todisteita hepatiitti B:n vasta-ainevasteen ennakoimattomasta vaihtelusta Hexavac-rokotuksen jälkeen. Tämä vaihtelu näyttää liittyvän rokotteen rekombinantin hepatiitti B-komponentin valmistusprosessin tällä hetkellä kontrolloimattomiin vaihteluihin. Esitettiin huoli Hexavacin HepB-komponentin alhaisesta immunogeenisuudesta ja sen mahdollisista seurauksista hepatiitti B-infektion pitkäaikaiselle tartuntasuojalle ja peruserokotuksen jälkeiselle tehosterokottamiselle tällä rokotteella.

Heinäkuun ja syyskuun 2005 välisenä aikana myyntiluvan haltija antoi CHMP:lle ja sen työryhmille suullisia selostuksia HepB-komponentin alhaisesta immunogeenisuudesta Hexavacin antamassa hepatiitti B-infektion pitkäaikaisessa tartuntasuojassa.

Sen jälkeen kun CHMP esitti huolensa Hexavacin HepB-komponentin alhaisesta immunogeenisuudesta, Euroopan komissio aloitti 14. syyskuuta 2005 neuvoston asetuksen (ETY) No 2309/93, sellaisena kuin se on muutettuna, 18 artiklan mukaisen tarkastusmenettelyn. CPMP:ltä pyydettiin lausuntoa siitä, tulisiko Hexavacin myyntilupa pitää voimassa, pitäisikö sitä muuttaa, keskeyttää se väliaikaisesti tai tulisiko se peruuttaa neuvoston asetuksen (ETY) No 2309/93, sellaisena kuin se on muutettuna, 18 artiklan mukaisen menettelyn mukaisesti.

KESKUSTELU

Huoli HepB-komponentin immunogeenisuudesta kasvoi, kun havaittiin odotettua alhaisempia serokonversioopeuksia annettaessa Hexavacia samanaikaisesti muiden meningokokki- ja pneumokokkirokotteiden kanssa. Näiden havaintojen johdosta myyntiluvan haltija päätti intensiivisestä tutkimusohjelmasta, jonka tarkoitus on tunnistaa alhaisen immuunivasteen syy.

Myyntiluvan haltija tutki HepB-komponentin immunogeenisuuden ennakoimattomia vaihteluja. Myyntiluvan haltija ehdotti, että kehitetään strategia, jonka avulla tunnistetaan ongelman syy, ja että myös tuotetaan immunogeenisempi valmiste. Myyntiluvan haltija on tutkinut valmistusprosessin kriittiset vaiheet, ja prosessin vaiheen muuntamista pidettiin todennäköisimpänä HepB-komponentin immunogeenisuuden parantamisstrategiana.

Lisähuolta aiheutti tuore havainto, että peruserokotuksen Hexavacilla saaneiden lasten vaste monovalenttiseen hepatiitti B -tehosterokotukseen on ilmeisesti peruserokotusohjelmalla saavutettava geometrinen keskiarvotitteri (GMT). Lasten, joiden alkuperäinen immuunivaste oli 10–100 mIU/ml anti-HBsAg, vaste oli vähemmän tehokas tai sitä ei ollut lainkaan, kun heidät rokotettiin yhdellä annoksella monovalenttista hepatiitti B-rokotetta 7–9 vuoden ikäisinä, verrattuna lapsiin, joiden alkuperäinen immuunivaste oli 100–1000 mIU/ml. Nämä havainnot perustuivat melko rajoitettuun

lasten määrään, mutta ne herättivät huolta, koska havainnot perusrokotusta 'heikommasta' altistumisesta tehosterokotuksen kanssa tai ilman sitä, ovat odottamattomia.

Toisaalta tällä hetkellä ei ole raportoitu merkittävistä hepatiitti B -tapauksista Hexavac-rokotusten jälkeen ottaen huomioon, että Euroopan unioni on vain vähäisessä määrin endeeminen alue ja että mahdolliset riskit lisääntyisivät vasta myöhemmällä iällä.

CHMP katsoi siitä huolimatta tämänhetkisen tietämyksen mukaisesti, että lasten hepatiitti B -rokotteiden tulisi olla mahdollisimman immunogeenisiä, koska ne edellyttävät yhtä mahdollisimman suurta tehosterokoteannosta aikuisena varmistamaan suojaavan tehon silloin, kun rokotetut henkilöt saattaisivat altistua suuremmalle infektioriskille kuin vauvaiässä tai lapsina.

Myyntiluvan haltija toisti kannanottonsa siitä, että se luo testin, jolla erotetaan toisistaan kliinisissä kokeissa hyvän ja riittämättömän immuunivasteen antaneet Hexavac-erät. Myyntiluvan haltija on myös ehdottanut lääkevalmistetietoihin muutosta, joka on yhdistettyjen pneumokokki- ja meningokokkirokotteiden antaminen erikseen. Hexavacin HepB-komponentin immunogeenisuuden parantamiseksi ponnistellaan jatkuvasti. Myyntiluvan haltija ehdotti myös, että se suorittaa lisätutkimuksia ja kehittää edelleen hepatiitti B:n valvontaohjelmaa.

Myyntiluvan haltijan ehdotuksista huolimatta CHMP katsoi, että myyntiluvan haltijan ehdotusten käyttökelpoisuus tulee osoittaa oikeiksi tiedoilla, joiden paikkansapitävyys tulee määritellä. Lisäksi lääkevalmistetietoihin ehdotetut muutokset ovat riittämättömiä osoittamaan tarpeeksi selvästi valmistusprosessin vaihteluista johtuvat negatiiviset seuraukset HepB:n tehoon.

JOHTOPÄÄTÖS

CHMP arvioi Hexavacin HepB-komponentin alhaisen immunogeenisuuden monesta tekijästä johtuvaa luonnetta. Viitattiin Hexavacin sisältämän HepB-komponentin erittäin vaihtelevaan laatuun, joka aiheutuu tehdasvalmistuksesta, jossa ei ole onnistuttu tunnistamaan alhaisen immunogeenisuuden perimmäistä syytä.

Näitä seikkoja arvioitiin suhteessa tähän mennessä havaittuihin kliinisiin seurauksiin ja Hexavacilla suoritettujen kohdeväestön hepatiitti B -rokotusten ilmeisen alhaiseen hyötyyn ja epävarmuuteen.

Ottaen huomioon tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot alhaisesta immunogeenisuudesta CHMP totesi Hexavac-rokotusten jatkamiseen liittyvän mahdollisen riskin, joka koskee hepatiitti B -infektion pitkäaikaista tartuntasuojaa ja perusrokotuksen jälkeistä tehosterokottamista Hexavacilla. CHMP totesi, että myyntiluvan haltijan markkinoille toimittaman HepB-komponentin vähentynyt immunogeenisuus näyttää johtuvan tämän komponentin tuotantoprosessin vaihtelusta.

CHMP katsoi, että käytettävissä on kliinisiä vaihtoehtoja, so. heksavalentteja rokotteita tai vastaavia, samoja komponentteja kuin Hexavac sisältävien rokotteiden yhdistelmiä.

CPMP arvioi kaikkia esille otettuja seikkoja, mukaan lukien kaikkien Hexavac-rokotusten seurauksena olevan HepB-komponentin alhaiseen immunogeenisuuteen liittyvien seikkojen täydelliseen tutkimiseen tarvittavaa aikaa, ja suositteli Hexavacin myyntiluvan väliaikaista keskeyttämistä.

HEXAVACIN MYYNTILUVAN VÄLIAIKAISEN KESKEYTTÄMISEN PERUSTEET

SEN JOHDOSTA, ETTÄ

CHMP:n mielestä Hexavacia ei enää voida turvallisesti pitää tavanomaisessa kliinisessä käytössä seuraavista syistä:

- Ottaen huomioon tällä hetkellä käytettävissä olevat tiedot alhaisesta immunogeenisuudesta CHMP totesi Hexavac-rokotusten jatkamiseen liittyvän mahdollisen riskin, joka koskee hepatiitti B -infektion pitkäaikaista tartuntasuojaa ja perusrokotuksen jälkeistä tehosterokottamista Hexavacilla.
- CHMP totesi, että myyntiluvan haltijan markkinoille toimittaman HepB-komponentin vähentynyt immunogeenisuus näyttää johtuvan tämän komponentin tuotantoprosessin vaihtelusta.
- CHMP katsoi, että Hexavacin hyöty lasten perus- ja tehosterokotuksessa kurkkumätää, jäykkäkouristusta, hinkuyskää, hepatiitti B:n kaikkia tunnettuja virusalatyyppejä, poliota ja *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n aiheuttamia invasiivisia infektioita vastaan on epäsuotuisa.

CHMP suositteli Hexavacin myyntiluvan väliaikaista keskeyttämistä.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa